

1/5/3 (Item 3 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0000473017

WPI ACC NO: 1972-41389T/197226

Substd 2-phenyl 3-aminocarbonyloxy - isoindolin-1-ones - tranquillizers and anticonvulsants

Patent Assignee: RHONE-POULENC SA (RHON)

Patent Family (10 patents, 8 countries)

Patent

Application

Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
NL 197116737	A	00000000				197226 B
BE 776682	A	00000000				197226 E
JP 47012322	A	00000000				197227 E
DE 2162011	A	00000000	DE 2162011	A	19711214	197228 E
FR 2117740	A	00000000				197246 E
CH 532575	A	00000000				197312 E
GB 1324936	A	00000000				197330 E
US 3818011	A	19740618				197426 E
DE 2162011	B	19810219	DE 2162011	A	19711214	198109 E
JP 1981017347	B	19810422				198120 E

Priority Applications (no., kind, date): FR 197044949 A 19701214

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing	Notes
BE 776682	A	FR				
CH 532575	A	DE				

Alerting Abstract NL A

Title cmpds. of formula (I): (where X = H, halo, (1-4C) alkyl, NO<sub>2</sub>, etc;  
Y = H, hal (1-4C) alkyl, (1-4C) O-alkyl, NO<sub>2</sub>, CN etc., R<sub>1</sub> = H or  
(1-4C)alkyl, R<sub>2</sub> = (1-4C) alkyl or (1-4C) alkylene-N/(1-4C)alkyl/2; or NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>  
forms a 5 or 6-membered heterocyclic ring, opt. contng. another O, N or S  
atom and opt. substd. by (1-4C) alkyl or (1-4C) O-alkyl, and salts of I,  
are tranquillisers and anticonvulsants. (I) are prepd. e.g. by (a)  
condensing an aniline with an opt. substd. phthalic anhydride, (b)  
partially reducing the phthalimide, or (c) condensing with (i) Cl CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,  
or (ii) Cl CO<sub>2</sub>Ar followed by reaction with an amine HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: SUBSTITUTE; PHENYL; TRANQUILLISER  
; ANTICONVULSANT

Class Codes

International Classification (Main): A61K-027/00

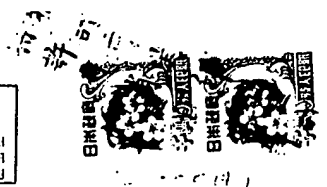
(Additional/Secondary): A61K-031/49, A61K-031/495, C07D-209/48,  
C07D-027/50, C07D-403/12, C07D-051/70, C07D-057/00

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D03; B12-C10; B12-D04

優先権主張  
 国名 フランス国  
 主権日 1970年12月14日



②特願昭 46-100287 ⑪特開昭 47-12322

④公開昭47.(1972) 6.22

審査請求 無 (全 13 頁)

# 特 許 願



昭和46年12月13日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1. 発明の名称 イソインドリン誘導体およびその鹽付加塩

2. 発明者

住 所 フランス国 ヴァルドマルヌ・チエ・リュジャンヌダルク7

氏 名 ジャン・ルイ・シヤリエ (ほか3名)

3. 特許出願人

住 所 フランス国 パリ8エーム・

アヴェニューモンテーニュ 22

氏 名 ローヌ・ブーラン・エス・ア

(氏名)

代表者 アール・ブーモン

国 籍 フランス国

4. 代 理 人 〒107

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自転車会館

氏 名 (6078) 弁護士 小 田 島 平 吉

電 話 585-2256

方式 ①  
 審査 ②

46 100287

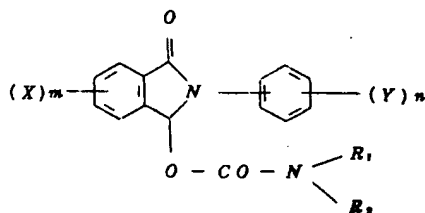
## 明 細 書

1. 【発明の名称】

イソインドリン誘導体およびその鹽付加塩

2. 【特許請求の範囲】

一般式



(式中Xはハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基、またはニトロ基であり、mは0または1~4の整数であり、Yはハロゲン原子、炭素数1~4のアルキルもしくはアルコキシ基、またはニトロまた

片内整理番号

7192 44  
 6679 44  
 6855 44  
 7169 44  
 6237 44  
 6224 44

⑤2日本分類

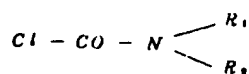
16 E33  
 16 E462  
 16 E331  
 16 E431.1  
 16 E451.1  
 30 B4

はシアノ基であり、nは0または1~5の整数であり、R1は水素原子または炭素数1~4のアルキル基であり、R2は炭素数1~4のアルキル基または各アルキル基が炭素数1~4であるジアルキルアミノアルキル基であり、またはR1およびR2は、それらが結合している窒素原子とともに、第2のヘテロ原子として窒素、イオウおよび酸素からなる群よりえらばれたヘテロ原子を含んでいてもよく、かつ置換基として炭素数1~4のアルキルもしくはヒドロキシアルキル基をもつていてもよい5員もしくは6員の単核複素環基を一環に一つて形成できる)

のイソインドリン誘導体およびその鹽付加塩の製

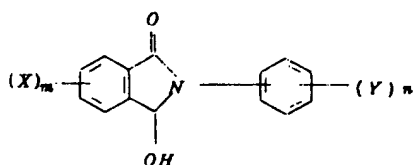
造法において、

(a) 一般式



(式中  $R_1$  および  $R_2$  はう先に定義したとおりである)

のクロロホルムアミドと一般式



(式中  $X$ 、 $m$ 、 $Y$  および  $n$  はう先に定義したとおりである)

のイソインドリン誘導体のアルカリ金属塩とを反応させるか、または

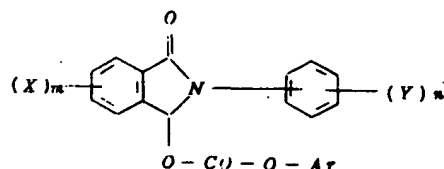
- 3 -

(b) 一般式



(式中  $R_1$  および  $R_2$  はう先に定義したとおりである)

のアミンと一般式



(式中  $Ar$  は炭素数 1~4 のアルキル基によつて置換されていてもよいフェニル基であり、そしてほかの記号はう先に定義したとおりである)

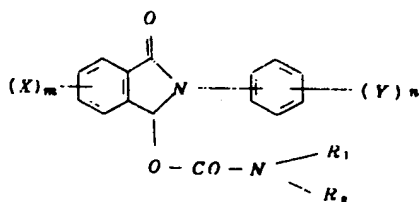
の混合炭酸塩とを反応させ、ついで必要に応じて、

- 4 -

このようにしてえられたイソインドリン塩基をそれ自体洗却の方法によつて置付加塩化かえることを特徴とするイソインドリン誘導体およびその置付加塩の製造法。

3. [ 発明の詳述を説明 ]

本発明は、治療上有用な一般式



(式中  $X$  はハロゲン原子、炭素数 1~4 のアルキル基、またはニトロ基であり、 $m$  は 0 または 1~4 の整数であり、 $Y$  はハロゲン原子、炭素数 1~4 のアルキルも

- 5 -

しくはアルコキシ基、またはニトロまたはシアノ基であり、 $n$  は 0 または 1~5 の整数であり、 $R_1$  は水素原子または炭素数 1~4 のアルキル基であり、 $R_2$  は炭素数 1~4 のアルキル基または各アルキル基が炭素数 1~4 であるジアルキルアミノアルキル基であり、または  $R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合している窒素原子とともに、第 2 のヘテロ原子として酸素、イオウおよび硫黄からなる群よりえられたヘテロ原子を含んでいてもよく、かつ置換基として炭素数 1~4 のアルキルもしくはヒドロキシアルキル基を、好ましくは  $-NR_3$ 、 $R_3$  が 1-ピペラジニルであるときは 4 位酸にもついても

- 6 -

よい5員もしくは6員の単核複素環基、

たとえば1-ピロリジニル、ピペリジノ、

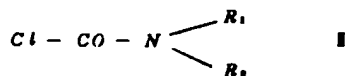
モルホリノまたは1-ピペラジニルを

環になつて形成できる)

のイソインドリン誘導体およびその酸付加塩の製造法に関する。記号 $m$ が2、3または4であるか、または記号 $n$ が2、3、4または5であるとき、イソインドリン上に存在する原子または基およびフェニル核は同一または異なることができる。

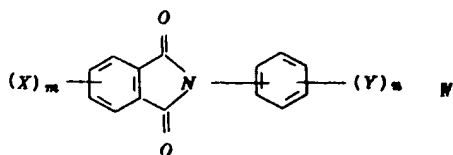
本発明の一態様によれば、一般式Iのイソインドリン誘導体は、

一般式



(式中 $R_1$ および $R_2$ はうえに定義したと

- 7 -



(式中、個々の記号はうえに定義したとおりである)

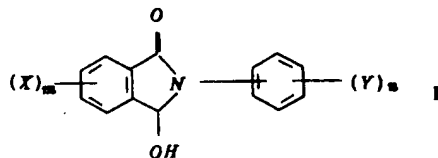
のフタルイミドの部分的置換によつて得ることができる。この置換は、アルコール水溶液中のアルカリ金属ホウ水素化物によつて、またはメタノールおよび塩化アンモニウムの飽和溶液の混合物中のマグネシウムによつて、一般に行なう。

フタルイミド基が非対称に置換されているとき、一般式IIの化合物の部分的置換により異性的生成物が生じ、これらは分別精製またはクロマトグラフィーのような物理化学的方法によつて分離でき

- 8 -

かりである)

のクロロホルムアミドと一般式



(式中 $X$ 、 $m$ 、 $Y$ および $n$ はうえに定義したとおりである)

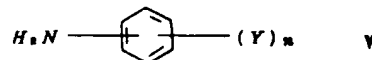
のイソインドリン誘導体の、必要に応じてその場をつくつた、アルカリ金属塩とを反応させることによつて製造される。この反応は一般に無水の不活性有機溶媒、たとえばジメチルホルムアミド中で、50℃以下の温度において行なう。

一般式IIIのイソインドリン誘導体は、

- 8 -

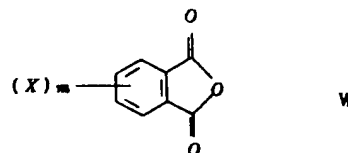
る。

一般式IVのフタルイミド誘導体は、一般式



(式中 $Y$ および $n$ はうえに定義したとおりである)

のアニリンと一般式

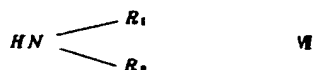


(式中 $X$ および $m$ はうえに定義したとおりである)

のフタル酸無水物とを反応させることによつてつくることができる。

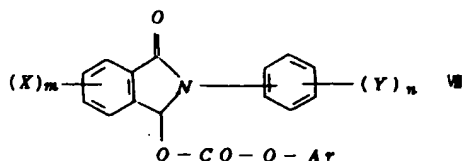
- 10 -

本発明の他の態様によれば、一般式Iのイソインドリン誘導体は、一般式



(式中  $R_1$  および  $R_2$  は互いに定議したとありである)

のアミンと一般式



(式中  $\text{Ar}$  は、任意に、たとえば炭素数1~4のアルキル基によつて置換されていてもよいフェニル基であり、そして役かの記号は互いに定議したとありである)

- 11 -

塩の結晶化およびアルカリ媒体中のそれらの分離のような化学的方法によつて、分離できる。後述化学方法を行うに、塩の陰イオンの性質は重要ではなく、唯一つの要件は塩がよく明確化されそして容易に結晶化されなければならないということである。

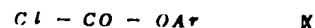
一般式Iのイソインドリン誘導体は、それ自体未知の方法によつて変付加塩に変換できる。変付加塩は適当な媒体中のイソインドリン誘導体への塩の作用によつて得ることができる。付添溶液として、アルコール類、ケトン類または塩素化炭化水素を使用できる。形成した塩は、必要に応じて溶液を濃縮したのち、沈殿させ、ろ過または濾し、または蒸留することによつて単離する。

本発明におけるイソインドリン誘導体およびそ

- 13 -

の混合炭酸塩とを反応させることによつて製造される。この反応は、一般に不活性有機溶媒、たとえばアセトニトリル中において、そして15~25°Cの温度において行なう。

一般式VIIIの混合炭酸塩は、一般式



(式中  $\text{Ar}$  は互いに定議したとありである)

のクロロホルメートと一般式VIIのイソインドリン誘導体とを反応させることによつて製造できる。この反応は、一般に塩基性有機溶媒、たとえばピリジン中において10°C以下の温度において行なう。

上記方法にえられた一般式Iのイソインドリン誘導体は、蒸留、結晶化またはクロマトグラフィーのような物理的方法により、または塩の形成、

- 12 -

それらの変付加塩は、曲線ある薬学的性質をもつ。それらはとくに精神安定剤および鎮痛剤として活性がある。動物(いくつかの)において、それらは動物体1kgにつき10~100mgの投与において経口投与したとき、とくに下記の試験においてそれ自体活性であることが証明された:

- (i) テデシ (Tedeschi) から [J. Pharmacol., 125, 28 (1959)] の技術に類似する技術に従う電気的バトル (battle) 試験。
- (ii) エベレット (Everett) およびリチャード (Richards) [J. Pharmacol., 81, 402 (1944)] の技術に類似する技術に従うペントラゾールによるけいれん。
- (iii) スウィンヤード (Swinyard) から [J. Pharmacol., 106, 319 (1962)]

- 14 -

の技術に依り増大電流通過、および

(4) コアボイジア (Courvoisier) [Congres  
des Medecins Alienes et  
Neurologistes - Tours - 1959年8月  
13日] の技術に依り運動活性。

本発明の叶ましいイソインドリン誘導体は、 $m$   
が0であり、 $Y$ がうえに定めたとおりであり、  
 $n$ が0または1であり、そして $R_1$ および $R_2$ が、  
それらが結合する窒素原子とともに一緒になつて、  
4-アルキルピペラジン-1-イル基を被褥す一  
般式Iのもの、とくに $Y$ がハロゲン(たとえば、  
塩素またはフッ素)原子またはニトロまたはシア  
ノ基を被褥し、 $n$ が1を被褥し、そして基  
-NR、 $R_1$ が4-メチルピペラジン-1-イルを被褥  
す化合物である。

- 15 -

#### 実施例 1

無水ジメチルホルムアミド(500cc)中の3-  
ヒドロキシ-2-フェニル-イソインドリン-1-  
オン(12.8g)の溶液を、無水ジメチルホル  
ムアミド(300cc)中の水酸化ナトリウム(蒸餾  
中の5.4%溶液)(2.8g)の懸濁液へ、20  
分間にかたつて加え、その間温度を約25℃に保  
つ。A体の発生がやんだとき、1-クロロカルボ  
ニル-4-メチルピペラジン(9.3g)を、温度  
を25~35℃に保ちながらかつくり加える。こ  
の反応混合物を約20℃においてさらに2時間置  
置し、ついで水(1000cc)に注ぎ入れる。  
クロロホルム(200cc)を加えて現れたゴム  
を溶解したのち、有機相を分離し、水相をクロ  
ロホルム(2×100cc)で抽出する。有機成分

- 17 -

治療上の目的で、一般式Iのイソインドリン誘  
導体はそのまゝの形で、または非毒性の塩付加塩、  
すなわち塩の治療上の投与において動物有機体に  
比較的毒性のない陰イオンを含有する塩(たとえ  
ば塩化水素化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢  
酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、  
フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、テオフ  
イリン酸塩(isoadipylsuccinates)、サリ  
チル酸塩、フェノールフタリン酸塩およびメチレ  
ン-ビス- $\beta$ -ヒドロキシナフトネート)の形で  
用いることができるので、塩基に固有の有益な生  
理学的作用は陰イオンに補せられる副作用によつ  
て得られることはない。

下記の実施例によつて本発明を説明する。

- 16 -

を一層にし、塩化ナトリウム水溶液(250g/  
Lを含有)(100cc)で洗い、無水硫酸ナトリ  
ウム(50g)上で乾燥する。ろ過および減圧下  
の蒸留後、黄色油が得られ、これをジイソプロピ  
ルエーテル(50cc)ですりつぶすと固体生成物  
(13.8g)が生ずる。エタノール(60cc)か  
ら再結晶すると、融点149℃の2-フェニル-  
3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボ  
ニルオキシ-イソインドリン-1-オン(12.4  
g)が生ずる。

3-ヒドロキシ-2-フェニル-イソインドリ  
ン-1-オンは、A.ドウネット(Dunet)によ  
り4.ウイレマート(Willemart)により  
Bull. Soc. Chim., 1045 (1948)に記載  
されている方法によつて、製造できる。

- 18 -

## 実施例 2

無水ジメチルホルムアミド(80cc)中の2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(11.4g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(80cc)中の水素化ナトリウム(鉱油中の50%分散液)(2.4g)の懸濁液へゆつくり加え、その間温度を約25℃に保つ。気体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(15cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン(8.2g)の溶液を、温度を約27℃に保ちながらゆつくり加える。この反応混合物を添加完了後さらに1時間攪拌し、ついで氷水(800cc)に注ぎ入れる。分離した樹脂質の生成物をジエチルエーテル(1000cc)で抽出し、ついでこのエーテル溶液を水(450cc)

- 19 -

加熱し、20℃で20時間攪拌したのち、脱色用活性炭を加え、この混合物をろ過し、ついでメタノールを減圧下に溜去する。結晶した生成物をろ過し、水(200cc)で洗う。乾燥後、融点170℃の生成物(18.9g)がえられる。エタノール(200cc)から再結晶すると、融点172℃の2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(11.5g)がえられる。

2-(3-クロロフェニル)フタルイミドは、G. パガニ(Pagani)らにより *Il Farmaco Ed. Sc.*, 23(5), 448(1968)に記載された方法によつて製造できる。

## 実施例 3

無水ジメチルホルムアミド(100cc)中の2-

- 21 -

で洗い、脱色用活性炭の存在において減圧ナトリウム上で乾燥する。その後、エーテルを減圧下で蒸留し、融点115℃の生成物(13.5g)がえられる。ジイソプロピルエーテル(500cc)から再結晶すると、融点121℃の2-(3-クロロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン(10g)が生ずる。

2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オンは、塩化アンモニウムの飽和水溶液(150cc)をメタノール(1000cc)中の2-(3-クロロフェニル)フタルイミド(25.75g)およびマグネシウムのターニングス(turning) (8.8g)の懸濁液に加えることによつてつく。減圧下に2時間

- 20 -

-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(13g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(100cc)中の水素化ナトリウム(鉱油中の50%分散液)(2.7g)の懸濁液へ、ゆつくり加え、その間温度を約25℃に保つ。気体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(20cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン(9.1g)の溶液を、温度を約30℃に保ちながらゆつくり加える。この反応混合物を添加完了後さらに1時間攪拌し、ついで氷水(1000cc)に注ぎ入れる。結晶化した生成物をろ過し、水(300cc)で洗う。乾燥後、融点154~156℃の生成物(19.3g)を得る。エタノール(200cc)からの再結晶により、融点156℃の2-(4-クロロフェニル)

- 22 -

-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カル  
ボニルオキシ-イソインドリン-1-オン  
(15.4g)が生ずる。

2-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ  
-イソインドリン-1-オンは、塩化アンモニウ  
ムの飽和水溶液(150cc)をメタノール  
(1000cc)中の2-(4-クロロフェニル)  
フタルイミド(25.75g)およびマグネシウム  
のターニングス(turning)(8.8g)の懸濁  
液へ加えることによつてつくることができる。處  
置下に2時間加熱したのち、20℃で20時間乾  
燥し、この反応混合物を内圧沸点まで加熱し、つ  
いで脱色用活性炭(10g)を加え、この混合物  
を熱いうちにろ過する。減圧下でメタノールを蒸  
発したのち、水(500cc)を残渣に加える。生

- 23 -

ナトリウム(鉱油中の50%分散液)(2.7g)  
の懸濁液へゆつくり加え、その間温度を約25℃  
に保つ。気体の発生がやんだとき、無水ジメチル  
ホルムアミド(20cc)中の1-クロロカルボニ  
ル-4-メチルピペラジン(9.1g)の溶液を、  
温度を約30℃に保ちながらゆつくり加える。こ  
の反応混合物を蒸気浴にさらし1時間攪拌し、つい  
で水(1000cc)に注ぎ入れる。クロロホル  
ム(1000cc)を加えて塊れたゴムを抽出し  
たのち、ついでクロロホルム溶液を水(200cc)  
で洗い、減圧ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、  
クロロホルム溶液を減圧下に150cc体積に濃縮  
し、ついで直径3cmのカラム中に含まれるシリカ  
ゲル(100g)でろ過する。このカラムをまず  
クロロホルム(200cc)で溶出し、溶出液を濃

- 24 -

縮物は結晶化し、ろ過し、水(200cc)で洗う。  
乾燥後、融点200℃の生成物(21.8g)が得  
られる。エタノール(350cc)から再結晶する  
と、融点200℃の2-(4-クロロフェニル)  
-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン  
(14.6g)が生ずる。

2-(4-クロロフェニル)フタルイミドは、  
G. パガニ(Pagani)らにより、*Il Farmaco*  
*Ed. Sci.*, 23[5], 448(1968)に  
記載されている方法によつて製造できる。

#### 実施例 4

無水ジメチルホルムアミド(100cc)中の2  
-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イ  
ソインドリン-1-オン(13g)の溶液を、無  
水ジメチルホルムアミド(100cc)中の水素化

- 24 -

素し、ついでさらにクロロホルム(1,300cc)  
で最後に酢酸エチル(1000cc)で抽出する。  
得られた溶液を一槽にし、減圧下に濃縮乾燥する。  
油と結晶の混合物をえ、結晶をろ過する。

ジイソプロピルエーテル(400cc)から結晶  
生成物を再結晶し、沸点で少量の不溶性物質を除  
くと、融点106℃の2-(2-クロロフェニル)  
-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カル  
ボニルオキシ-イソインドリン-1-オン(8.1  
g)がえられる。

2-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ  
-イソインドリン-1-オンは、塩化アンモニウ  
ムの飽和水溶液(150cc)をメタノール  
(1000cc)中の2-(2-クロロフェニル)  
フタルイミド(25.75g)およびマグネシウム

- 25 -



実施例 5

無水ジメチルホルムアミド(400cc)中の3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフエニル)-イソインドリン-1-オン(13.2g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(600cc)中の水素化ナトリウム(試油中の50%分散液)(3g)の懸濁液へ、13分間にわたって加え、その間温度を約20℃に保つ。気体の発生がやんだとき、1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン(9g)を、ついで無水ジメチルホルムアミド(500cc)を25℃において加える。この反応混合物を約25℃においてさらに2時間攪拌し、ついで氷水(1000cc)に注ぎ入れる。有機相を分離し、水相相をクロロホルム(2×800cc)で抽出する。一掃にした有機相を減圧ナトリウム上で乾燥す

- 28 -

のターニングス(8.8g)の懸濁液へ加えることによつてつくることができる。減圧下に2時間加熱し、ついで20℃で18時間攪拌したのち、脱色活性炭(10g)を加え、混合物をろ過し、ついでメタノールを減圧下に蒸留する。残液に水(500cc)を加え、結晶した生成物をろ過し、水(200cc)で洗う。乾燥後、沸点169℃の生成物(22.7g)が得られる。エタノール(1000cc)から再結晶すると、沸点173℃の2-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(18.5g)が生ずる。2-(2-クロロフェニル)フタルイミドは、G. パガニ(G. Paganì)らにより *Il Farmaco Ed. Sc.*, 23[5], 448(1968)に記載される方法に従つてつくることができる。

- 27 -

る。ろ過後、溶液を減圧(30 mm Hg)下で蒸発する。残液をジイソプロピルエーテル(150cc)中に溶解する。生成物は結晶し、これをろ過し、ジイソプロピルエーテル(2×200cc)で洗う。2-(3-メチルフエニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン(13.7g)、融点127~128℃がこのようにして得られる。

3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフエニル)-イソインドリン-1-オンは、メタノール(1200cc)中の2-(3-メチルフエニル)フタルイミド(28.5g)およびマグネシウムのターニングス(10.5g)の懸濁液および20℃において塩化ナトリウムで中和した水溶液(180cc)を68℃に2時間加熱することによ

- 29 -

つてつくることができる。

ついでこのようにして得られたくもつた溶液をろ過し、50℃に加熱しながら減圧下に濃縮する。ゴム状残液を蒸留水(500cc)にとる。生成物は結晶化し、これをろ過し、蒸留水(3×100cc)で洗い、減圧(30 mm Hg)下で乾燥する。融点138℃の3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフエニル)-イソインドリン-1-オン(25.7g)が、このようにして得られる。

2-(3-メチルフエニル)フタルイミドは、K. キルトガート(Kjeldgaard)により *Arznei. Forsch.* 12, 1207(1962)に従つてつくることができる。

実施例 6

無水ジメチルホルムアミド(600cc)中の3-

- 30 -

ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-イソインドリン-1-オン(12.7g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(60cc)中の水素化ナトリウム(鉱油中の50%分散液)(2.64g)の懸濁液へ、20分間わたつて加え、その間温度を20~25℃に保つ。気体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(30cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン(8.2g)を、35℃において加える。この反応混合物を約20℃においてさらに2時間攪拌し、ついで氷水(450cc)および塩化メチレンに注ぎ入れる。有機相を分離し、水性相を塩化メチレン(2×50cc)で抽出する。有機成分を一掃し、蒸留水(3×50cc)で洗い、ついで無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、溶媒を減圧

- 31 -

下で、60℃に加熱しながら減圧下に濃縮する。ゴム状残物を蒸留水(60cc)にとる。生成物は結晶化し、ろ過し、水(2×30cc)で、ついでジソプロピルエーテル(2×30cc)で洗い、減圧(30mmHg)下で濃縮する。融点129~130℃の3-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)イソインドリン-1-オン(13.4g)がこのようにして得られる。

2-(3-メトキシフェニル)フタルイミドは、G. バナグス(Vanags) およびA. バインバーグス(Vainbergs)によりBer., 75B, 1558(1942)に記載されている方法に従つてつくることができる。

## 実施例 7

無水ジメチルホルムアミド(240cc)中の3

下に溶解する。結晶残物(24.7g)をジソプロピルエーテル(75cc)にとる。結晶をろ過し、ジソプロピルエーテル(2×15cc)で洗う。融点153℃の2-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン(15.6g)がこのようにして得られる。

3-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)イソインドリン-1-オンは、メタノール(600cc)中の2-(3-メトキシフェニル)フタルイミド(15.2g)およびマグネシウムのターニングス(5.3g)の懸濁液および20℃において塩化アンモニウムで飽和した水溶液(90cc)を2時間67℃に加熱することによつてつくることができる。ついでこのようにしてつくった溶液をろ

- 32 -

3-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)-イソインドリン-1-オン(18.7g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(25cc)中の水素化ナトリウム(鉱油中の54%分散液)(2.9g)の懸濁液へ、20分間わたつて加え、その間温度を約25℃に保つ。気体の発生がやんだとき、1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン(9.9g)を、温度を25℃に保ちながら10分間わたつて加える。この反応混合物を約20℃においてさらに4時間攪拌し、ついで氷水(1800cc)に注ぎ入れる。塊われた結晶をろ過する。融点約150~155℃の生成物(17.9g)が、このようにして得られる。

この生成物を塩化メチレン(250cc)に溶解し、得られた溶液を直径5.4cmのカラム中に含ま

- 34 -

- 33 -

れるシリカゲル(450g)でろ過する。ついで

このカラムを酢酸エチル-塩化メチレン混合物

(1-1容積; 1000cc)、純粋な酢酸エチル

(2000cc)、ついで酢酸エチル-メタノール

混合物(9-1容積; 1000cc)で抽出する。<sup>17</sup>削除

これらの画々の抽出液を濃縮する。ついでこのカ

ラムを酢酸エチル-メタノール混合物(8-2容

積; 1000cc)および酢酸エチル-メタノール

混合物(6-4容積; 1000cc)で抽出する。

後者の2つの抽出液を一併し、減圧下で蒸発乾

燥する。得量16.9gの生成物(13.3g)がこ

のようにして得られる。エタノール(360cc)

から再結晶すると、融点171°Cの2-(3-ニ

トロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-

1-イル)-カルボニルオキシ-イソインドリン

- 35 -

- 1 - オン(12.6g)が生ずる。

3-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)

- イソインドリン-1-オンは、蒸留水(250

cc)および1Nの水酸化ナトリウム溶液(25cc)

中の水素化ホウ素カリウムの溶液を、メタノール

(830cc)中の2-(3-ニトロフェニル)フ

タルイミド(16.6.5g)の懸濁液へ、40分間

にわたって、攪拌し温度を15°Cに保ちながら、

加えることによつてつくりことができる。約20

°Cにおいて20時間後、現われた結晶をろ過し乾

燥する。融点220~222°Cの3-ヒドロキシ

- 2-(3-ニトロフェニル)-イソインドリン

- 1-オン(14.8g)が、このようにして得ら

れる。

2-(3-ニトロフェニル)フタルイミドは、

- 36 -

A、アルコリア(Arcoria)、J、バフシン

(Barassia) およびH、ルムブロソ(Lumbroso)

によりFull. Soc. Chém. 2509(1963)

に記載されている方法に従つてつくりことができ

る。

実 施 例 8

無水ジメチルホルムアミド(240cc)中の3

- ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)-イ

ソインドリン-1-オン(15g)の溶液を、無

水ジメチルホルムアミド(25cc)中の水酸化ナ

トリウム(油中の54%分溶液)(2.9g)の

懸濁液へ、20分間にわたつて加え、その間温度

を約25°Cに保つ。気体の発生がやんだとき、1

- クロロカルボニル-4-メチルピペラジン

(9.9g)を、温度を25°Cに保ちながら加つ

- 37 -

り加える。この反応混合物を約20°Cにおいてさ

らに4時間攪拌し、ついで水(1800cc)に

注ぎ入れる。現われた結晶をろ過する。このように

にして融点195°Cの生成物(16.4g)が得ら

れる。

この生成物を塩化メチレン(500cc)に溶解

する。不溶性物質(3.2g)をろ過により除き、

ろ液を約150ccの容量に濃縮する。ついでこの

ようにして得られた溶液を、直径5.4cmのカラム

中に含まれるシリカゲル(410g)でろ過する。

~~ついでこのカラムを酢酸エチル-塩化メチレン~~ <sup>17</sup>削除

~~混合物(1-1容積; 1000cc)、酢酸エチル~~ <sup>17</sup>削除

~~(1000cc)およびついで酢酸エチル~~

~~- メタノール混合物(9-1容積; 1000cc)~~

- 38 -

で析出する。これらの固々の析出液を蒸発する。

ついでこのカラムを非溶エチル・メタノール混合液 (8-2 容積; 100.0 cc) で析出する。この析出液を減圧下で濃縮乾燥する。このようにして沸点 202°C の生成物 (8.7 g) が得られる。アセトニトリル (34.5 cc) から再結晶すると、沸点 202°C の 2-(4-ニトロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン (1.9 g) が得られる。

3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)イソインドリン-1-オンは、ゼン・イチ・ホリイ (Zen-Itchi Horii) から、*J. Org. Chem.*, **25**, 2273 (1961) に従ってつくることができる。

- 39 -

cc) で洗い、脱色用活性炭の存在で減圧ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、クロロホルムを減圧下で蒸留し、得られた油 (3.1 g) をジソプロピルエーテル (100 cc) 中にとる。結晶した生成物をろ過し、ついでジソプロピルエーテル (2 × 20 cc) で洗う。乾燥後、沸点 176°C の 2-(3-シアノフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン (2.3.9 g) が得られる。

2-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オンは、蒸留水 (30 cc) および 1N の水酸化ナトリウム溶液 (3.6 cc) 中の水酸化ホウ素カリウム (3.5 g) の溶液を、メタノール (200 cc) 中の 2-(3-シアノフェニル)-フタルイミド (2.2 g) の懸濁液に、攪

- 41 -

特開 昭47-12322 (III)

実験例 9

蒸水ジメチルホルムアミド (110 cc) 中の 2-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン (1.8 g) の溶液を、蒸水ジメチルホルムアミド (100 cc) 中の水酸化ナトリウム (蒸留中の 50% 分散液) (3.77 g) の懸濁液へ、ゆつくり加え、その間減圧を約 25 mm に保つ。気体の発生がやんだとき、蒸水ジメチルホルムアミド (30 cc) 1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン (1.2 g) の溶液を、減圧を約 3 mm に保ちながらゆつくり加える。この反応混合物を蒸留瓶でさらに 2 時間煮沸し、ついで水 (600 cc) に注ぎ入れる。分離した生成物をクロロホルム (500 cc) で抽出し、ついでこのクロロホルム溶液を蒸留水 (3 × 100

- 40 -

cc) 中に保ちながら、加えることによつてつくることができる。約 200 cc において 20 時間後、現われた結晶をろ過し乾燥する。このようにして沸点 192°C の 2-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン (1.8 g) が得られる。

2-(3-シアノフェニル)フタルイミドは、酢酸 (200 cc) 中の m-アミノ-ベンゾニトリル (15.6 g) およびフタル酸無水物 (19.6 g) の混合物を 3 時間 117°C に加熱することによつてつくることができる。得られた溶液を水 (200 g) および氷 (400 g) の混合物に注ぎ入れる。固体が結晶し、ろ過する。アセトニトリル (250 cc) から再結晶後、沸点 190°C の 2-(3-シアノフェニル)フタルイミド (2.6 g) が得られ

- 42 -

る。

## 実施例 10

無水ジメチルホルムアミド(90cc)中の2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(16.3g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(80cc)中の水酸化ナトリウム(試薬中の50%分散液)(3.5g)の稀薄液へ、ゆつくり加え、その間温度を約20℃に保つ。気体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(20cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン(11.4g)の溶液を、温度を約39℃に放温させながらゆつくり加える。この反応混合物を蒸留装置から2時間攪拌し、ついで水(480cc)に注ぎ入れる。分離した生成物はクロロホルム(340cc)で抽出し、

- 43 -

ついでこのクロロホルム溶液を蒸留水(3×50cc)で洗い、脱色用活性炭の存在において硫酸ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、クロロホルムを減圧蒸留し、得られた油(30.4g)をジソプロピルエーテル(100cc)中にとる。精製した生成物をろ過し、ついでジエチルエーテル(3×20cc)で洗う。乾燥後、融点155℃の2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン(22.4g)が得られる。

2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オンは、蒸留水(35cc)および1Nの水酸化ナトリウム(3.7cc)中の水酸化ホウ素カリウム(3.7g)の溶液を、メタノール(120cc)中の2-(3-フルオロフ

- 44 -

エニル)フタルイミド(22g)の稀薄液に、温度を17℃に保ちながら、加えることによつてつくることができる。この混合物を23℃においてさらに4時間攪拌し、ついで約20℃の温度に16時間放置する。現われた結晶をろ過し、乾燥する。融点161℃の2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(16.5g)が、このようにして得られる。

2-(3-フルオロフェニル)フタルイミドは、G. バガニ(G. Pagani)ら *Il Farmaco Ed. Sc.*, 23[5], 448(1968)に従つてつくることができる。

特許出願人 ローン・ブーラン・エス・ア

代理人 弁護士 小田 地 平 吉

- 45 -

## 5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書	1通
(2) 図 面	1通
(3) 委任状及びその訳文	各1通
(4) 譲渡證書及びその訳文	各1通
(5) 特許権が法人証明書類に付与された旨の訳文	各1通
(3) 優先権証明書及びその訳文	各1通
(4) 優先権主張書	1通

3行削除

## 6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

## (1) 発 明 者

住 所 フランス国エソンヌ・ブリュノワ・リュデリーブル16  
氏 名 クロード・ジャンマール  
住 所 フランス国エソンヌ・ビーブル・アレー・ダマルグリュット17  
氏 名 メイエル・ノーム・ムツセル  
住 所 フランス国オートドセーヌ・モントル・ジュ・  
リュドジャンチライ 5  
氏 名 ビエール・シモン  
住 所  
氏 名

## (2) 特 許 出 願 人

住 所  
氏 名  
(氏名)  
氏 名  
住 所

## (3) 代 理 人

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号  
日本自動車会館  
氏 名

優 先 権 証 明 書 (訳文)

フ ラ ン ス 国

商 工 省

工 業 所 有 権 局

証 明 書

添付の書類は工業所有権局に提出された特許願の真正な  
る謄本に相違ないことを証明する。

於 パリ

1971年10月8日

工業所有権局長官の名に於て

課 長

ア・テルール (署名)

出 願 番 号 07044949計

出 願 日 1970年12月14日

出 願 人

名称 ソシエテ・デ・ユジュー・シミック・ローン・ブーラン

住所 パリ-8エーム・アグエニューモンテニユ 22

発明の名称 新規なイソインドリン誘導体、その製法  
及びそれを含む医薬組成物